

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/34, 9/70	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/22970 (43) 国際公開日 1995年8月31日(31.08.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00318 (22) 国際出願日 1995年2月28日(28.02.95) (30) 優先権データ 特願平6/29699 1994年2月28日(28.02.94) JP (71) 出願人 (米国と日本を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP) (71) 出願人 (日本についてのみ) 帝三製薬株式会社 (TEYSAN PHARMACEUTICALS CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 藤井隆雄(FUJII, Takao)[JP/JP] 古屋 実(FURUYA, Minoru)[JP/JP] 〒191 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP)	(74) 代理人 岩田 誠(IWATA, Makoto)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社内 Tokyo, (JP) 大江通介(OHE, Michisuke)[JP/JP] 〒205 東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番5号 帝三製薬株式会社内 Tokyo, (JP) 弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, NZ, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: PATCH CONTAINING ISOSORBIDE DINTRATE AND PREPARED BY USING ADHESIVE MIX-TURE (54) 発明の名称 混合系接着剤を用いた硝酸イソソルビド含有貼付剤 (57) Abstract A patch containing isosorbide dinitrate, which can reduce the occurrence of a rash and is excellent in percutaneous absorbability and tack strength. It is produced by forming a tacky layer comprising a tacky composition containing a pressure-sensitive adhesive and isosorbide dinitrate on a flexible support. The pressure-sensitive adhesive is a mixture of a silicone adhesive (A) and a polyvinyl acetate adhesive (B) in a weight ratio (A/B) of from 85/15 to 15/85. The weight ratio of the mixture (A+B) to the dinitrate ranges from 90/10 to 60/40.		

(57) 要約

皮膚かぶれの発生を少なくし、かつ経皮吸収性ないし粘着力に優れたISDN含有貼付剤を提供する。

粘着剤と硝酸イソソルビドを含有する粘着性組成物からなる粘着層が柔軟な担持体の上に形成されてなる貼付剤であって、該粘着剤がシリコン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）とからなり、それらの重量比率がA：B＝85：15～15：85であり、該粘着剤（A＋B）に対する硝酸イソソルビド（C）の重量比率が（A＋B）：C＝90：10～60：40である、硝酸イソソルビド含有貼付剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RSE	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボーン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BGF	ブルギナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	ML	マリ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CCF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	US	米国
CM	コモロ	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン				

明 細 書

混合系接着剤を用いた硝酸イソソルビド含有貼付剤

技術分野

本発明は硝酸イソソルビド（ISDN）含有貼付剤に関する。更に詳しくは、特定混合比率のシリコーン系粘着剤とポリ酢酸ビニル系粘着剤からなる混合系粘着剤に硝酸イソソルビドを含有させた粘着性組成物が柔軟な担持体の上に形成された、徐放性に優れ、かつ良好な経皮吸収性を有する貼付剤に関する。

背景技術

硝酸イソソルビド等の薬剤が経皮吸収されることは公知であり、これら薬剤を含有する貼付剤として、既に多数の商品が開発されている。その貼付剤に使用する粘着剤としてシリコーン系、ゴム系、アクリル系等の粘着剤が好ましいことは、例えば、特開昭57-116011号公報等にも示されている。また、日本薬学会第5年会（平成元年9月26～28日）において小国らはISDNを含有する貼付剤についてアクリル系、シリコーン系、ゴム系を比較し、この三者は経皮吸収性がほぼ同じであったと報告している。

前述の特開昭57-116011号公報では、各種の粘着剤の中から特にアクリル系粘着剤が好ましいとしてその後補正を行って公告（特公平4-74329号）されている。

すなわち、従来硝酸イソソルビドを含有する貼付剤においてISDNの経皮吸収性と粘着剤との関係の点からは、アクリル系粘着剤が好ましいとされるか、あるいは前記アクリル系ないしゴム系の粘着剤は同等であると考えられていた。

ところで、貼付剤の欠点の一つは皮膚かぶれの発生であり、この皮膚かぶれの発生を少なくする方法として種々の提案がなされている。その一つは製剤サイズを小さくすることによって皮膚かぶれが発生する部分を少なくすることであるが、このためには単位面積当たりの経皮吸収性を高めることが必要となる。そこで経皮吸収性を高めるために各種の吸収促進剤が提案されているが、吸収促進剤は一般に低分子量であることも関係して皮膚刺激性が認められるものが多い。また、吸収促進剤を多量に添加すると得られる粘着剤組成物の粘着力が低下する等の問題もあり、皮膚かぶれの発生を少なくしかつ経皮吸収性ないし粘着力にも優れた貼付剤を提供することに必ずしも成功しているとはいえない。

そこで、本発明は硝酸イソソルビドとの相溶性の優れた粘着剤を設計することにより、皮膚刺激性が少なく、経皮吸収性の良好な貼付剤を提供することを目的としている。

更に本発明は、皮膚刺激性が少なく、経皮吸収性が良好で徐放性の貼付剤を提供することを目的としている。

更にまた本発明は、皮膚刺激性が少なく、経皮吸収促進剤を用いなくても経皮吸収性が良好で、粘着力も良好な貼付剤を提供することを目的としている。

本発明者らはこのような課題を解決するため鋭意研究の結果、本発明に到達したものである。

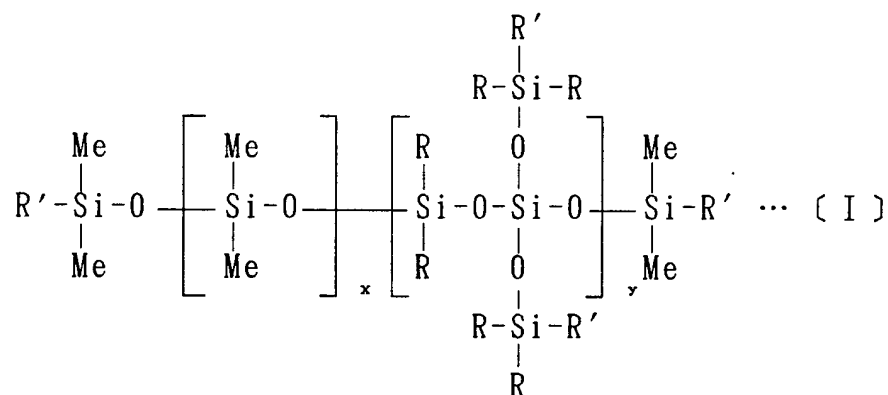
発明の開示

すなわち本発明は、粘着剤と硝酸イソソルビドを含有する粘着性組成物からなる粘着層が柔軟な担持体の上に形成されてなる貼付剤であって、該粘着剤がシリコーン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）とからなり、それらの重量比率がA：B＝85：15～

15 : 85であり、該粘着剤（A + B）に対するISDN（C）の重量比率が（A + B） : C = 90 : 10 ~ 60 : 40である硝酸イソソルビド含有貼付剤である。

更に本発明は、シリコーン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）とからなり、それらの重量比率がA : B = 85 : 15 ~ 15 : 85であり、硝酸イソソルビド（C）を全く含有しないか、または十分な量は含有しない粘着性組成物からなる粘着層と柔軟な担持体とを積層し、次いで硝酸イソソルビド（C）を該粘着層に拡散せしめることからなる硝酸イソソルビド含有貼付剤の製造方法である。

本発明において、シリコーン系粘着剤（A）としては、下記式〔I〕



Me : -CH₃

R : -CH₃ , -O-Si(Me)₃

R' : -OH, -CH₃

x : 50 ~ 50,000

y : 50 ~ 50,000

で示される二次元構造をもった末端シラノール官能直鎖状ジメチルポリシロキサン（例えばポリシロキサンとして粘度約10万~300万cp（25℃）のもの）と三次元構造のシリケートレジンの縮合反応生成物からなる粘着剤であって、ファームテク ジャパン7（7）,

51～55（1991）に経皮吸収製剤用の粘着剤として優れた特性をもつことが紹介されているものを挙げるができる。もちろん、上記一般式において、Rおよび／またはR'の一部または全部を粘着剤特性にほとんど影響しない範囲で、その他のアルキル基、ビニル基、アルコキシ基、アリアル基などで置換してもよい。

上記式〔I〕で表される本発明のシリコーン系粘着剤（A）の具体例としては、例えばダウコーニング社のBio-PSA（登録商標）355、Bio-PSA（登録商標）Q7-2920、Bio-PSA（登録商標）Q7-4501、東芝シリコーン社のPSA6574等がある。

本発明のシリコーン系粘着剤（A）としては、上記式〔I〕における骨格や置換基の化学構造を従来公知のようなカルボキシル基、アルキル基、ビニル基、フェニル基で一部変更しても、経皮吸収性も粘着特性も実用上ほとんど影響を受けない。従って、そのようなシリコーン系粘着剤、例えば通常医療用途に使用されているものを用いることもできる。また、シリコーン系粘着剤は単品でも、2種以上を混合して用いてもよい。

本発明におけるシリコーン系粘着剤（A）としては、これらの中でも上記式〔I〕で表わされる粘着剤、例えば、Bio-PSA355、Bio-PSAQ7-2920、同Q7-4501、PSA6574等、より好ましくはBio-PSAQ7-4501、同Q7-2920が、剥がれにくく、かつ除剤する場合に痛みが少ない点、適度なタックを有している点で好ましいものとして挙げられる。

また、本発明においてポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）とは、例えば酢酸ビニルのホモポリマー；酢酸ビニルと（メタ）アクリル酸アルキルエステルおよび／または（メタ）アクリル酸との共重合ポリマー；酢酸ビニルとビニルブチルエーテルなどのビニルエーテル類との共重合ポリマーなどをいい、例えばラウリン酸ビニル等の他の

成分を入れることもできるが、少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が50重量%以上のポリマー等をいう。

ここで（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、（メタ）アクリル酸の平均炭素数3～14のアルキルエステルが好ましく、これらの例としては、例えばブチル（メタ）アクリレート、アミル（メタ）アクリレート、ヘキシル（メタ）アクリレート、ヘプチル（メタ）アクリレート、オクチル（メタ）アクリレート、ノニル（メタ）アクリレート、デシル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート等を挙げることができる。

本発明のポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）としては、前記の中でも酢酸ビニルと（メタ）アクリル酸アルキルエステルおよび／または（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーが好ましく、なかでも特に酢酸ビニルと（メタ）アクリル酸の平均炭素数3～14のアルキルエステル、なかでも例えば2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートと、（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーが好ましい。この場合の共重合比率として少なくとも酢酸ビニルが50重量%以上のポリマーであって、共重合比率として酢酸ビニル：（メタ）アクリル酸アルキルエステルおよび／または（メタ）アクリル酸＝50：50～90：10、なかでも60：40～80：20の範囲を好ましいものとして挙げるができる。特に約70：30が好ましい。

本発明においては、このようなシリコン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）の混合系を用いる。この組み合わせが優れている点は、ISDNの経皮吸収性が極めて高く、皮膚刺激が少ないという点である。

前記のように、ISDN含有貼付剤にシリコン系粘着剤を用いることは知られている。しかし、異種粘着剤の混合系については、もともと混合しないとその性質が出しにくいゴム系粘着剤の場合は例外

として、実際にはほとんど行われていない。特に、シリコーン系粘着剤とポリ酢酸ビニル系粘着剤の混合系を混合して得られた貼付剤は知られていない。これは、両者の粘着剤は互いに使用する溶媒が異なること、化学構造的にも非常に異なることからこれらを混合する必然性がみられないこと等によると考えられる。

本発明のシリコーン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）との混合系粘着剤を用いた貼付剤は、他の好ましい粘着剤、例えばアクリル系粘着剤を用いて得られた貼付剤と同等以上の良好な経皮吸収性を示す。また、皮膚に対する粘着力も良好である。これについては、異種粘着剤を混合することにより、得られる混合系粘着剤は、いわゆる海島構造となって、皮膚との接着性およびISDNの放出性に特殊性が出るためとも考えられる。

特に、シリコーン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）を混合したものに、ISDNを添加すると、特異的に経皮吸収性が変化し、経皮吸収性の極大値はAとBの混合比率（重量比）が約30：70の近傍にあり、しかもその経皮吸収性は単独系の場合のその3倍近くまで上るという驚くべき効果を示す。この極大値でなくとも、A：Bが85：15～15：85のときも、十分に混合のメリットを享受できる程度まで経皮吸収性は上昇する。

A：Bが85：15を超えてAの比率を高めると、薬剤の経皮吸収性が低下し、またA：Bが15：85を超えてBの比率を高めると貼付剤の粘着力がやや低下し、長時間安定して貼付することに懸念が生じる。

すなわち本発明においてA：B＝85：15～15：80の重量比率であるが、なかでもA：B＝20：80～40：60が好ましく、特にA：B＝約30：70が好ましい。

このようなシリコーン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤

(B) との混合系粘着剤における両粘着剤 (A), (B) の好ましい組み合わせとしては、シリコーン系粘着剤 (A) が前記式〔I〕で表わされる粘着剤、なかでも具体的には、ダウコーニング社のBio-PSA(登録商標) 355、Bio-PSA(登録商標) Q7-2920、Bio-PSA(登録商標) Q7-4501、東芝シリコーン社のPSA6574 などである場合に、ポリ酢酸ビニル系粘着剤 (B) が酢酸ビニルのホモポリマー；酢酸ビニルと(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび／または(メタ)アクリル酸との共重合ポリマー；酢酸ビニルとビニルブチルエーテルなどのビニルエーテル類との共重合ポリマーなどをいい、少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が50重量%以上のポリマー、なかでも酢酸ビニルと、(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび／または(メタ)アクリル酸との共重合ポリマーであって少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が50重量%以上のポリマー、なかでも特に酢酸ビニルと(メタ)アクリル酸の平均炭素数3～14のアルキルエステルと(メタ)アクリル酸、具体的には2-エチルヘキシル(メタ)アクリレートと(メタ)アクリル酸との少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が50%以上のポリマー、特に共重合比率が60:40～80:20のものである場合を好ましいものとして挙げるることができる。

本発明の貼付剤用粘着性組成物においては、前記混合系粘着剤に対するISDN(C)の比率は、シリコーン系粘着剤(A)とポリ酢酸ビニル系粘着剤(B)の合計重量に対し、ISDN(C)の重量が(A+B):C=90:10～60:40の関係を満足するように配合または含有させる。ISDN(C)の比率が10未満では薬剤としての効果が不十分であり、一方40を超えると粘着剤中で結晶化しているISDNが多くなるが、これにより得られる粘着剤の粘着力が低下し、貼付剤の柔軟性が低下するようになる。さらに、40を超えてISDNを多くしてもISDNの単位面積当たりの経皮吸収率は上昇しないので、薬物利用率

も低下する。

本発明においては、シリコーン系粘着剤（A）およびポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）を、酢酸エチル、ヘキサン、クロロホルム、キシレン、トルエン、ヘキサン、アセトン、メタノールなどの単独または混合溶媒に溶解または分散させて得られる粘着剤溶液または分散液にISDN（C）を混合するか、またはISDN（C）を混合せずに、または十分な量は混合せずに、離型紙または離型フィルムの上に乾燥後の厚みが所定の厚み、すなわち5～100 μm となるように塗工し、乾燥させて蒸発により溶媒を十分に除いてISDN（C）を含有する粘着層またはISDN（C）を含有しないか、十分には含有しない粘着層を得る。

粘着剤溶液にISDN（C）を混合して塗工し、緩和な条件で乾燥してISDN（C）を含有する粘着層を得た場合には、かかるISDN（C）を含有する粘着層（後述の粘着層（d）に相当する）を、フィルム層（a）、接着層（b）及び布帛（c）からなる積層物であって、該布帛（c）には十分なISDN含有量を確保するために必要に応じて後述のような方法でISDNを予め滴下等しておいたものと積層し、結果として粘着層（d）を柔軟な支持体に取り付け、所望の大きさに裁断することにより貼付剤を得ることができる。

本発明の特に好ましい貼付剤は、粘着剤溶液にISDNを混合せずに、または十分な量を混合せずにこの粘着剤溶液を塗工し乾燥させた場合に得られる。十分な量とは、実質的に薬効を発揮する量をいう。

すなわち、公知の如く、最終貼付剤中の残留溶媒が少ないほど、具体的には、100ppm以下、好ましくは50ppm以下の残留溶媒量となるほど、貼付剤の皮膚刺激は少なくなる。従ってかかる残留溶媒の少ない貼付剤を得るためには、粘着剤の溶液または分散液を離型フィルムなどの上に塗工し、乾燥するときに、十分な熱をかけ、また

は／および十分な乾燥時間をとるか、もしくは得られた粘着層を加温したり、減圧下におくなどして、残留溶液を減少させることが望ましい。ISDNは昇華性を有する薬物であるため、あらかじめISDNを含有させて加熱するとISDNが昇華して含有量が目減りするという問題が生じるが、ISDNを含有していないか、十分には含有しない粘着層の場合、ISDNが昇華することに全く配慮する必要がなくなり、十分に残留溶媒の少ない粘着層を容易に作ることができるのである。

従って、本発明の好ましい貼付剤の製造法においては、まずISDNを混合せずに、または十分な量は混合せずに粘着剤溶液または分散液を塗工してISDNを含有しないか、または十分には含有しない粘着層を得、次にこの粘着層にアセトン、メタノール、エタノール、酢酸エチルなどの揮発性の高い溶媒に高濃度に溶解したISDN溶液を直接あるいはフィルムや編物、織物、不織布などの布帛、これらの複合物などを介して間接的に滴下、スプレー、塗布、または浸漬等することにより、所望のISDNを付着させる。次に、長時間放置、または加温などによりISDNを、かかる粘着層に拡散させて、貼付剤を得ることができる。

塗工・乾燥して粘着層を作る場合に用いる溶媒とISDNを溶解するときに用いる溶媒が同じであっても、ISDNを溶解するのにこの溶媒を用いて前記説明の方法で貼付剤を得る場合の方が、はるかに容易に貼付剤の残留溶媒を少なくすることができる。

本発明において、粘着性組成物には、前記A～C成分のほか、これらの組成物の特性に実用上影響しない範囲で、その他の粘着剤、例えばゴム系粘着剤、ビニルエーテル系粘着剤の単独または混合物を併用してもよく、必要に応じて公知の吸収促進剤、溶解助剤、拡散助剤、充填剤などを単独または混合にて含有させてもよい。

吸収促進剤を用いるとき、吸収促進剤としては、特にミリスチン

酸イソプロピルが好ましく、ミリスチン酸イソプロピルを用いるときは、ISDN (C) 1 重量部に対して0.01～5 重量部用いるのがよい。

また、他の吸収促進剤または拡散助剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、アルキルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸塩、ポリオキシアルキルフェニルエーテルサルフェートアンモニウム塩などの界面活性剤；グリセリン、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、高級脂肪族アルコールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドおよびアルキルメチル誘導体；サリチル酸、尿素、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ラノリン、アラントイン、スクアレン、カーボポール、ジイソプロピルアジペート、ピログルタミン酸ラウリルエステル、エチルラウレート、ニコチン酸メチル、ソルビトールおよびドデシルピロリドンのようなピロリドン誘導体、オリーブ油、ヒマシ油、流動パラフィン、ワセリン、ゼラチン、アミノ酸、乳酸、乳酸エチル、ニコチン酸ベンジル、L-メントール、カンファー、ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンなどを用いることができる。かかる添加剤は、ISDN 1 重量部当たり、0.05～5 重量部用いるのがよい。

本発明の貼付剤においては、シリコーン系粘着剤 (A) とポリ酢酸ビニル系粘着剤 (B) と ISDN (C) を含有する粘着性組成物からなる粘着層は、柔軟な担持体の上に形成されるが、かかる柔軟な担持体としては、例えばフィルムや織物、編物、不織布などの布帛またはフィルムと布帛の複合物などが用いられる。

かかるフィルムや布帛の材質としては、ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィン；ナイロン6のようなポリアミド；エチレン-酢

酸ビニル共重合体などを用いることができる。かかる材質の中でも、安定性、安全性の面からポリエステルが好ましい。

特に、貼付剤からISDNが逃散しにくく、安定性が高くなる柔軟な担持体として貼付剤の外面にフィルムを用いる場合には、貼付剤の取扱性を改善する目的で、該フィルムの内側または外側面に接着剤または粘着剤を介して、例えば織物、編物、不織布などの布帛を取付ける態様をとるとき、得られる貼付剤は安定性が高く、取扱性が良好となる。説明の如く、安定性が高く、取扱性を良好とするためには、フィルムの厚みは $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、布帛は目付け $8 \sim 100 \text{ g/m}^2$ であるのが好ましく、特にフィルムが厚み $0.5 \sim 4.9 \mu\text{m}$ のポリエステルフィルムで、布帛が目付け $5 \sim 60 \text{ g/m}^2$ のポリエステルであるときが好ましい。

好ましい態様の説明

特に好ましい貼付剤の態様を以下に示す。

すなわち、貼付剤が、

- (a) フィルム層
- (b) 接着層
- (c) 布帛
- (d) 粘着層
- (e) 離型フィルム層

からなり、最外層が (a) であり、(a), (b), (c), (d), (e) の順に積層してあり、使用時には (e) は捨てる。

(a) は厚みが $0.5 \sim 4.9 \mu\text{m}$ のポリエステルフィルム層であり、フィルムとしては、例えば帝人株式会社がコンデンサー用途に開発販売している極薄ポリエステルフィルム（商品名、テイジン テトロンフィルム Fタイプ）が特に好ましい。(b) は厚みが約 $5 \sim$

40 μm の接着層であり、例えばシリコン系粘着剤、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、ポリ酢酸ビニル系粘着剤またはエチレン-酢酸ビニル共重合体系接着剤などの単独または混合系からなる。なかでも (b) は厚みが約10~25 μm の接着層であって、その場合の粘着剤としては、ゴム系粘着剤が好ましい。(c) は目付けが5~60 g/m^2 のポリエステル布帛である。(d) は前記のような本発明のシリコン系粘着剤 (A) とポリ酢酸ビニル系粘着剤 (B) の混合物からなる粘着層で A と B の重量比率は85:15~15:85であり、かつ厚みが10~60 μm であり、(e) はフッ素樹脂をコーティングした厚み30~100 μm のポリエステルフィルム系離型フィルム層である。ISDN (C) は主として (d) 粘着層に存在するが、(b) 接着層、(c) 布帛中に存在してもよい。

このような特に好ましい貼付剤において (a) フィルム層のポリエステルフィルムとしては、0.5~4.9 μm の範囲のものが強度、取扱い性、皮膚カブレ、密封性の点で好ましい。0.5 μm 未満では強度、取扱い性等が不十分である場合があり、また 4.9 μm を超えると皮膚への追従性、皮膚カブレなどの点で問題がある場合がある。なかでも約 1.0~3.5 μm が強度、取扱い性、追従性、皮膚カブレの点でより好ましい。

また、(c) 布帛としては、目付けが5~60 g/m^2 のポリエステル、なかでも10~40 g/m^2 のものが皮膚カブレ、取扱い性の点で好ましいが、さらに10~25 g/m^2 のものが薬物の拡散性、吸収性に優れているのが好ましい。この場合の繊維の太さとしては、上記の目付を有する布帛が得られるものであれば特に限定はないが、例えば後述のようなポリエステル中空繊維布帛を構成する繊維の太さとの関係では、約20~75deの繊維の場合に上記各目付のものが好ましく、例えば約20deで約12~16 g/m^2 、約50deで約17~24 g/m^2 、

約75deで約25～30 g / m² である場合を挙げることができる。更にまた、この場合の布帛の形態としては織物、編物、不織布等を挙げられるが、なかでも編物が好ましい。

これらのなかでも（a）～（d）の好ましい組み合わせとしては、例えば、（a）が約 1.0～3.5 μm のポリエステルフィルム、（b）が約10～25 μm の例えばゴム系粘着剤からなる接着層、（c）が目付が10～40 g / m² 、なかでも10～25 g / m² のポリエステル布帛、特に編物であって、20deポリエステル繊維からなる目付が約12～16 g / m² の布帛、（d）は約25～45 μm の厚みの上記混合系の粘着層である。

かかる好ましい態様の貼付剤の製造においては、ISDNを十分には含まない（b）接着層と（d）粘着層を製造し、（a）フィルム層と（c）布帛を（b）を介して接着して複合層を作り、該複合層の布帛部分にアセトンなどの溶媒に溶解したISDNを滴下、スプレー、浸漬などにより含有させ、しかるのち、ISDNの溶媒を蒸発により除き、次に（d）粘着層を圧着する。かくして得られる貼付剤には、（e）離型フィルム層がついている。

かくして得られた貼付剤は、長時間放置するか、加熱することにより、ISDNを（d）粘着層に十分に拡散させる。ISDN含有貼付剤は、通常、大きさ10～100 cm² に裁断して用いられるが、かかる裁断は加熱前にしてもよく、加熱後に行ってもよい。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。実施例中の部、%および比率はいずれも重量基準である。

実施例で用いた血中ISDN濃度の測定方法、ポリ酢酸ビニル系粘着剤および布帛試料の作成は以下のとおりである。

(1) 血中ISDN濃度の測定方法

1 mlの採血血液より、血漿を分離した後、4 mlのn-ヘキサンを用いてISDNを抽出し、濃縮して、この濃縮物に酢酸エチル 100 μ lを加えて試料を得、この試料中のISDNをGC-ECD法により定量する。

(2) ポリ酢酸ビニル系粘着剤の作成

酢酸ビニル（和光純薬製）を用いたほか、2-エチルヘキシルアクリレート等とからなる共重合ポリマーを用いた。このポリマーは以下の方法により合成した。

すなわち、酢酸ビニル70部、2-エチルヘキシルアクリレート27部、アクリル酸3部、過酸化ベンゾイル1部および酢酸エチル150部を還流冷却器、かきまぜ機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下60℃でゆっくり攪拌しながら、12時間重合を続けた。重合転化率は99.9%であった。得られた重合体溶液に酢酸エチル250部を加えて固形分濃度を約20%に調節してポリ酢酸ビニル系粘着剤溶液を得た。

(3) 布帛試料の作成

テレフタル酸ジメチル297部、エチレングリコール265部、3,5-ジ（カルボメトキシ）ベンゼンスルホン酸ナトリウム53部（テレフタル酸ジメチルに対して11.7モル%）、酢酸マンガン4水塩0.084部および酢酸ナトリウム3水塩1.22部を精留塔付ガラスフラスコに入れ、常法に従ってエステル交換反応を行い、理論量のメタノールが留出した後、反応生成物を精留塔付重縮合用フラスコに入れ、安定剤として正リン酸の56%水溶液0.090部および重縮合触媒として三酸化アンチモン0.135部を加え、温度275℃で、常圧下20分、30mmHgの減圧下15分間反応させた後、高真空下で100分間反応させた。最終内圧は0.39mmHgであり、得られた共重合ポリマーの極限粘度は0.402、軟化点は約200℃であった。反応終了後、共重合

ポリマーを常法に従いチップ化した。

この共重合ポリマーのチップ15部と極限粘度 0.640のポリエチレンテレフタレートのチップ85部とをナウタ・ミキサー（細川鉄工所製）中で5分間混合した後、窒素気流中にて110℃で2時間、さらに150℃で7時間乾燥した後、二軸スクリー式押出機を用いて285℃で熔融混練してチップ化した。このチップの極限粘度は0.535、軟化点は261℃であった。

このチップを常法により乾燥し、紡糸口金に幅0.05mm、径0.6mmである円形スリットの2箇所が閉じた円弧状の開口部をもつものを使用し、常法に従って紡糸し、外径と内径の比が2:1の中空繊維（中空率25%）を作った。得られた中空繊維は、該中空繊維断面全体に散在し、繊維方向に配列する微細孔を有し、該微細孔はその少なくとも一部が中空部まで連通していた。この原糸は300デニール/24フィラメントであり、この原糸を用い、常法に従って延伸倍率4.2倍で延伸し、71デニール/24フィラメントのマルチフィラメントを得た。本マルチフィラメントの単糸の太さは直径が11 μ mであった。

このマルチフィラメントをメリヤス編地になし、常法により精練、乾燥後、1%カセイソーダ水溶液でかつ沸騰温度にて2時間処理してアルカリ減量率20%の編物を得た。得られた編物を縦方向に1.5倍引き伸ばして、100℃で1分間熱をかけてヒートセットして目付け17g/m²の編物、すなわち布帛試料を得た。

〔実施例1, 3, 4および比較例2, 3〕

シリコン系粘着剤（A）としてダウ・コーニング社のBio-PSA（登録商標）355（固形分18.5%）を、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）としては前記（2）で得られた溶液を用いた。

シリコン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）の混

合比率を表 1 に記載のように変えて、両者を十分に攪拌して混合ドロップを得、フッ素系離型フィルムの上に乾燥後の厚みがそれぞれの水準について、 $15\mu\text{m}$ ((b) 接着層) および $40\mu\text{m}$ ((d) 粘着層) の 2 種類の粘着剤層を得た。

(a) フィルムとして、厚み $2.5\mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートフィルム (テイジン テトロンフィルム F タイプ) を用い、まず、(a) フィルムの上に (b) 接着層を圧着し、(b) 接着層の自由となっている面の上に布帛試料を圧着した。次に、ISDN (C) のアセトン溶液をこの布帛試料の自由となっている面に 1m^2 当たり ISDN (C) が 8g となるように連続的に滴下した。アセトンを風乾により蒸発させ、該布帛の自由となっている面に (d) 粘着層を圧着して積層物を得た。このとき、(d) 粘着層の布帛と圧着しない側の面には厚み $50\mu\text{m}$ の乳白のフッ素系離型剤をコートした離型フィルムをつけた。得られた積層物を、大きさ約 $7\text{cm} \times 7\text{cm}$ ($7.1\text{cm} \times 7.1\text{cm}$) に裁断した後、このものを 65°C で加熱した。

かくして得られた製剤から、大きさ 10cm^2 の動物試験用の製剤を作り、除毛した平均体重 200g のヘアレスラット ($n=3$) の背部に貼付し、貼付前、貼付後 5 時間、貼付後 24 時間に採血し、それぞれ血中の ISDN 濃度を測定し、得られた血中濃度より C_{max} および AUC を計算した。また、皮膚との粘着状態も調べた。結果を表 1 に示す。表中、ポリ酢酸ビニルは PVAc で表示する。

〔実施例 2, 5〕

(b) 接着層として、厚み $15\mu\text{m}$ のゴム系粘着剤層を使用したこと以外は、実施例 1, 3, 4 と全く同様の試験を実施した。結果を表 1 に含めて示した。

〔比較例 1〕

(d) 粘着層として、PVAc 系粘着剤を混合しない粘着剤を使用し

たこと以外は、実施例 1, 3, 4 と全く同様の試験を実施した。結果を表 1 に含めて示した。

〔比較例 4〕

(d) 粘着層として、シリコン系粘着剤を混合しない粘着剤を使用したこと以外は、実施例 1, 3, 4 と全く同様の試験を実施した。結果を表 1 に含めて示した。

〔比較例 5〕

(b) 接着層および (d) 粘着層として、それぞれ厚み $15\mu\text{m}$ および $40\mu\text{m}$ のアクリル酸系粘着剤層を使用したこと以外は、実施例 1, 3, 4 と全く同様の試験を実施した。結果を表 1 に含めて示した。

なお、アクリル酸系粘着剤は、以下の方法により合成した。

アクリル酸 - 2 - エチルヘキシル 90 部、メタアクリル酸メチル 7 部、アクリル酸 3 部、過酸化ベンゾイル 1 部および酢酸エチル 100 部を還流冷却器、かきまぜ機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下 60°C でゆっくり攪拌しながら、12 時間重合を続けた。重合転化率は 99.9% であった。得られた重合体溶液に酢酸エチル 300 部を加えて固形分濃度を約 20% に調節した。

表 1

	粘着層の粘着剤／ 混合比率		血中動態		皮膚との粘着 状態
	シリコーン 系粘着剤 (A)	PVAc系 粘着剤 (B)	AUC (ng・hr/ ml)	C _{max} (ng/ml)	
比較例 1	100	0	1,274	88	粘着性良好、 皮膚刺激なし
” 2	90	10	1,371	99	同 上
実施例 1	85	15	1,523	101	同 上
” 2*	70	30	3,003	217	同 上
” 3	50	50	3,674	255	同 上
” 4	30	70	3,681	259	同 上
” 5*	30	70	3,695	260	同 上
比較例 3	10	90	1,417	93	皮膚刺激はないが接着性が 弱く、実用上 問題。
” 4	0	100	1,159	72	同 上
比較例 5	アクリル系粘着剤		1,472	98	接着性は良好。 皮膚刺激がやや強い。

*印：(b) 接着層としてゴム系粘着剤層を使用。他は (b) 接着層と (d) 粘着層は同種粘着剤を使用。

表 1 から、本発明の混合系粘着剤を用いた貼付剤、なかでもシリコーン系粘着剤 (A) とポリ酢酸ビニル系粘着剤 (B) が約 50 : 50 ~ 30 : 70 の場合には、粘着性が良好で皮膚かぶれもなく、しかも優

れた血中動態を示すことが判る。

〔実施例 6, 7〕

実施例 1 において、(a) フィルムとして厚み $1.7\ \mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートフィルム（テイジン テトロンフィルム F タイプ等）を用い、接着層（b）として厚み $15\ \mu\text{m}$ のゴム系粘着剤を用い、粘着層（d）として厚み $30\ \mu\text{m}$ ：実施例 6、 $25\ \mu\text{m}$ ：実施例 7 のシリコーン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）

（なお、ポリ酢酸ビニル系粘着剤としては、前記（2）に記載のポリ酢酸ビニル系粘着剤溶液を用いた）との混合系粘着剤を用い、また（C）布帛としては、前記（3）に記載の方法と同様にして繊維の太さが 20de 、目付が $14\text{g}/\text{m}^2$ の編物を得てこれを布帛試料として用いる他は、実施例 1 と同様にして表 2 記載の $7.1\text{cm}\times 7.1\text{cm}$ 貼付剤（実施例 6, 7）を得た。

これらの貼付剤の AUC を実施例 1 と同様に測定して表 2 に示した。合わせて皮膚刺激性の結果も表 2 に記載した。

表 2

実施例 No.	粘着層の粘着剤 混合比率		AUC (ng・hr/ml)	皮膚刺激性 粘着性
	シリコーン 系粘着剤 (A)	PVA系 粘着剤 (B)		
6	30	70	3.520	皮膚刺激なし 粘着性良好
7	30	70	3.632	皮膚刺激なし 粘着性良好

〔実施例 8, 9〕

実施例 1 において、(a) フィルムとして厚み $2.5\ \mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートフィルム（テイジン テトロフィルム Fタイプ等）を用い、接着層（b）として厚み $30\ \mu\text{m}$ のゴム系粘着剤を用い、粘着層（d）として厚み $30\ \mu\text{m}$ のシリコーン系粘着剤（A）及びポリ酢酸ビニル系（B）との混合系粘着剤（但し、ポリ酢酸ビニル系粘着剤は表 3 記載の成分から構成されている）を用い、また（c）布帛としては 50de、目付が $20\ \text{g}/\text{m}^2$ の編物を得て、これを布帛材料として、同様に貼付剤（実施例 8, 9）を得た。

これらの貼付剤の AUC を実施例 1 と同様に測定し、結果を表 3 に示した。

表 3

実施例 No.	粘着層の粘着剤／ 混合比率		(d) 粘着層の 組成 (重量%) 2EHA/VA/AA/VL	AUC (ng・hr /ml)	皮膚刺激性 粘着性
	シリ コン 系 粘着剤	PVAC系 粘着剤			
8	40	60	37.5/60.0/2.5/0	3.304	皮膚刺激 なし 粘着性良好
9	40	60	37.5/50.0/2.5/10.0	3.472	皮膚刺激 なし 粘着性良好

2EHA : 2-エチルヘキシルアクリレート

VA : 酢酸ビニル

AA : アクリル酸

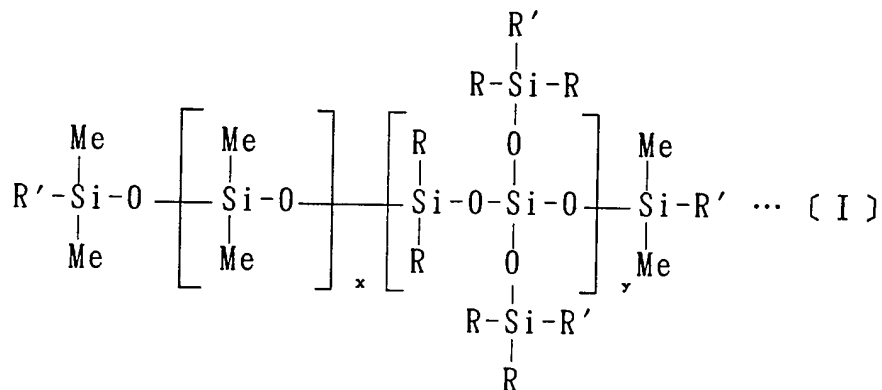
VL : ラウリン酸ビニル

請 求 の 範 囲

1. 粘着剤と硝酸イソソルビドを含有する粘着性組成物からなる粘着層が柔軟な担持体の上に形成されてなる貼付剤であって、該粘着剤がシリコン系粘着剤（A）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）とからなり、それらの重量比率がA : B = 85 : 15～15 : 85であり、該粘着剤（A + B）に対する硝酸イソソルビド（C）の重量比率が（A + B） : C = 90 : 10～60 : 40である、硝酸イソソルビド含有貼付剤。

2. 該粘着剤の重量比率が、A : B = 20 : 80～40 : 60である請求項1記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。

3. 該シリコン系粘着剤（A）が、下記式〔I〕



Me : -CH₃

R : -CH₃, -O-Si(Me)₃

R' : -OH, -CH₃

x : 50～50,000

y : 50～50,000

で示される粘着剤である請求項1記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。

4. 該ポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）が、酢酸ビニルと、（メタ）

アクリル酸アルキルエステルおよび／または（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーであって少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が50重量％以上の粘着剤である請求項1記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。

5. 該ポリ酢酸ビニル系粘着剤（B）が、酢酸ビニルと、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートおよび（メタ）アクリル酸の共重合比率が60：40～80：20の粘着剤である請求項1～3のいずれか1項に記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。

6. 柔軟な担持体が、
- （a）フィルム層、
 - （b）接着層、および
 - （c）布帛

からなり、最外層が（a）であり、（a）、（b）、（c）の順に積層してある請求項1～5のいずれか1項に記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。

7. 前記粘着層が10～60 μm の厚みを有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の硝酸イソソビルド含有貼付剤。

8. 前記フィルム層が0.5～10 μm の厚みを有し、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリアミドおよび／またはエチレン-酢酸ビニル共重合体よりなる、請求項6記載の硝酸イソソビルド含有貼付剤。

9. 前記フィルム層が厚み0.5～4.9 μm のポリエステルフィルムである、請求項6記載の硝酸イソソビルド含有貼付剤。

10. 前記接着層が5～40 μm の厚みを有し、シリコン系粘着剤、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、ポリ酢酸ビニル系粘着剤、エチレン-酢酸ビニル系粘着剤および／またはそれらの組み合わせをふくむ、請求項6記載の硝酸イソソビルド含有貼付剤。

11. 前記接着層が厚み10～25 μm のゴム系粘着剤である、請求項

6 記載の硝酸イソソビルド含有貼付剤。

12. 前記布帛層が $8 \sim 100 \text{ g/m}^2$ の目付けを有し、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリアミドおよび／またはエチレン-酢酸ビニル共重合体よりなる、請求項 6 記載の硝酸イソソビルド含有貼付剤。

13. 前記布帛層が目付け $5 \sim 60 \text{ g/m}^2$ のポリエステルである、請求項 6 記載の硝酸イソソビルド含有貼付剤。

14. 前記粘着層が $10 \sim 60 \mu\text{m}$ の厚みを有し、前記フィルム層が厚み $0.5 \sim 4.9 \mu\text{m}$ のポリエステルフィルムであり、前記接着層が厚み $10 \sim 25 \mu\text{m}$ のゴム系粘着剤であり、そして前記布帛層が目付け $5 \sim 60 \text{ g/m}^2$ のポリエステルである、請求項 6 記載の硝酸イソソビルド含有貼付剤。

15. シリコン系粘着剤 (A) とポリ酢酸ビニル系粘着剤 (B) とからなり、それらの重量比率が $A : B = 85 : 15 \sim 15 : 85$ の混合系粘着剤を含有し、硝酸イソソルビド (C) を全く含有しないか、または十分な量は含有しない粘着性組成物からなる粘着層と柔軟な担持体とを積層し、次いで硝酸イソソルビド (C) を該粘着層に拡散せしめることからなる硝酸イソソルビド含有貼付剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/34, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/34, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 6-345640, A (Teisan Seiyaku K.K.), December 20, 1994 (20. 12. 94), Claim and example (Family: none)	1 - 15
A	JP, 4-182428, A (Yoken Morimoto, Toko Yakuhin K.K.), June 30, 1992 (30. 06. 92), Claim and example (Family: none)	1 - 15
A	JP, 61-100520, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), May 19, 1986 (19. 05. 86), Claim and example (Family: none)	1 - 15
A	JP, 5-92919, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), April 16, 1993 (16. 04. 93), Claim and example (Family: none)	1 - 15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 11, 1995 (11. 05. 95)

Date of mailing of the international search report

May 30, 1995 (30. 05. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ A 61 K 31 / 34 . A 61 K 9 / 70		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ A 61 K 31 / 34 . A 61 K 9 / 70		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	JP, 6-345640, A (帝三製薬株式会社), 20. 12月. 1994 (20. 12. 94), クレーム及び実施例 (ファミリーなし)	1-15
A	JP, 4-182428, A (森本 雅憲, 東光薬品株式会社), 30. 6月. 1992 (30. 06. 92), クレーム及び実施例 (ファミリーなし)	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11. 05. 95		国際調査報告の発送日 30. 05. 95
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 佐 伯 と も 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 61-100520, A (積水化学工業株式会社), 19. 5月. 1986 (19. 05. 86), クレーム及び実施例 (ファミリーなし)	1-15
A	JP, 5-92919, A (積水化学工業株式会社), 16. 4月. 1993 (16. 04. 93), クレーム及び実施例 (ファミリーなし)	1-15